

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des
Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus (SFTSV)
als Spender- oder Empfängerorganismus
gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Das *Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus* (SFTSV; Synonyme: Huaiyangshan virus, HYSV; Henan fever virus, HNFV) gehört innerhalb der Familie der *Phenuiviridae* (Ordnung *Bunyavirales*) zum Genus *Phlebovirus*. Das Genom von SFTSV besteht aus drei ssRNA-Segmenten negativer Polarität mit einer Gesamtlänge von ca. 11,5 kb [1].

Im Jahr 2009 kam es unter den Bewohnern ländlicher Gebiete in Zentral- und Nordostchina erstmalig zum gehäuften Auftreten einer neuartigen Erkrankung, dem sogenannten *Severe fever with thrombocytopenia syndrome* (SFTS) [1]. Ursache dieser Erkrankung ist eine Infektion mit SFTSV [2 - 4]. Das klinische Bild von SFTS umfasst Fieber, Kopf-, Muskel- und Gelenkschmerzen, Durchfall, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Bradykardie, Proteinurie und Hämaturie. Bei schweren Verlaufsformen kann es zudem zu gastrointestinalen und pulmonalen Hämorrhagien sowie Multiorganversagen kommen; in seltenen Fällen sind auch Pneumonien beschrieben [5]. Es treten jedoch auch asymptomatische Infektionen auf [2; 6; 7]. Die Letalität der Erkrankung beträgt 6 – 33 % [1; 2; 5; 6; 8 - 10]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine individuell unterschiedliche genetische Suszeptibilität für SFTSV die Schwere der Infektion beeinflusst [11]. Obwohl die Wirksamkeit von Ribavirin gegen SFTSV *in vitro* belegt ist, hat die Behandlung von SFTS-Patienten mit Ribavirin keinen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung [12].

Seit dem ersten Auftreten hat sich SFTSV weiter ausgebreitet. Mittlerweile erstreckt sich das Verbreitungsgebiet von SFTSV auch auf Nord- und Südkorea sowie Japan [2; 10].

SFTSV besitzt ein breites Wirtsspektrum. So wurde das Virus bei einer Vielzahl von Haus- und Wildtieren, wie z. B. Ziegen, Schafen, Hühnern, Rindern, Hunden, Mäusen, Ratten und Igel nachgewiesen, wobei vor allem Haustiere eine hohe Durchseuchung aufweisen [7; 10; 13]. Die infizierten Tiere zeigen dabei keine oder nur milde Krankheitssymptome und dienen möglicherweise als *amplifying host* oder als Reservoir für das Virus.

Der natürliche Übertragungsweg von SFTSV ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die meisten Vertreter der Gattung *Phlebovirus* werden durch Sandmücken übertragen, beim *Uukuniemi virus* erfolgt die Übertragung durch Zecken. Vermutlich kann auch SFTSV durch Zecken auf den Menschen übertragen werden, da virale RNA in den Schildzecken *Haemaphysalis longicornis* und *Rhipicephalus microplus* mit geringer Häufigkeit (ca. 0,2 – 5 % bzw. 0,6 %) nachgewiesen werden konnte [1; 13; 14]. Zudem berichtete ein Teil der Erkrankten von Zeckenstichen in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Erkrankung [7; 9; 15]. In Tierexperimenten konnte überdies gezeigt werden, dass SFTSV-infizierte Zecken das Virus während der Blutmahlzeit auf Mäuse übertragen [13]. Ob daneben auch andere blutsaugende Arthropoden eine

Rolle bei der Übertragung von SFTSV spielen, ist bislang noch ungeklärt. Virale RNA wurde jedoch auch in Milben und Bremsen nachgewiesen, die auf Mäusen und Ziegen parasitierten, während die untersuchten Stechmückenarten aus endemischen Gebieten SFTSV-negativ waren [1; 13]. Darüber hinaus gibt es eine Reihe von Berichten über eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung von SFTSV. So sind in der Literatur etliche Häufungen von Fällen (Familienangehörige, Krankenhauspersonal) beschrieben, bei welchen die sekundären Patienten im fraglichen Zeitraum nicht von Zecken gestochen worden waren, jedoch Kontakt mit dem Blut oder blutigem Vomit der Indexpatienten hatten [2 - 6; 8; 15 - 17]. Es ist somit davon auszugehen, dass das Virus auch über direkten Kontakt zu infizierten Personen übertragbar ist. Daneben wird auch eine Übertragung durch Kontakt mit dem Blut infizierter Tiere diskutiert.

In der TRBA 462 "Einstufung von Viren in Risikogruppen" wird SFTSV bislang der Risikogruppe 3 zugeordnet [18].

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anhang I GenTSV wird das *Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus* (SFTSV) als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 4** zugeordnet.

Begründung

Das *Severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus* (SFTSV) besitzt ein breites Wirtsspektrum, welches neben Zecken und verschiedenen Säugetierarten auch den Menschen einschließt. Das Virus kann beim Menschen eine schwere Erkrankung auslösen, die in bis zu einem Drittel der Fälle tödlich verläuft. Eine Impfung oder antivirale Therapie ist nicht verfügbar. SFTSV wird vermutlich durch Zecken übertragen. Daneben ist das Virus auch über direkten Kontakt zu infizierten Personen und möglicherweise auch zu infizierten Haus- und Wildtieren übertragbar.

Literatur

1. Yu, X.J., Liang, M.F., Zhang, S.Y., Liu, Y., Li, J.D., Sun, Y.L., Zhang, L., Zhang, Q.F., Popov, V.L., Li, C., Qu, J., Li, Q., Zhang, Y.P., Hai, R., Wu, W., Wang, Q., Zhan, F.X., Wang, X.J., Kan, B., Wang, S.W., Wan, K.L., Jing, H.Q., Lu, J.X., Yin, W.W., Zhou, H., Guan, X.H., Liu, J.F., Bi, Z.Q., Liu, G.H., Ren, J., Wang, H., Zhao, Z., Song, J.D., He, J.R., Wan, T., Zhang, J.S., Fu, X.P., Sun, L.N., Dong, X.P., Feng, Z.J., Yang, W.Z., Hong, T., Zhang, Y., Walker, D.H., Wang, Y., and Li, D.X. (2011). Fever with thrombocytopenia associated with a novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* **364**:1523-1532.
2. Yoo, J.R., Heo, S.T., Park, D., Kim, H., Fukuma, A., Fukushi, S., Shimojima, M., and Lee, K.H. (2016). Family Cluster Analysis of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection in Korea. *Am J Trop Med Hyg* **95**(6):1351-1357.
3. Tang, X., Wu, W., Wang, H., Du, Y., Liu, L., Kang, K., Huang, X., Ma, H., Mu, F., Zhang, S., Zhao, G., Cui, N., Zhu, B.P., You, A., Chen, H., Liu, G., Chen, W., and Xu, B. (2012). Human-to-human transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through contact with infectious blood. *J Infect Dis* **207**(5):736-739.

4. Gai, Z., Liang, M., Zhang, Y., Zhang, S., Jin, C., Wang, S.W., Sun, L., Zhou, N., Zhang, Q., Sun, Y., Ding, S.J., Li, C., Gu, W., Zhang, F., Wang, Y., Bian, P., Li, X., Wang, Z., Song, X., Wang, X., Xu, A., Bi, Z., Chen, S., and Li, D. (2011). Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome bunyavirus through blood contact. *Clin Infect Dis* **54**(2):249-252.
5. Zhu, Y., Wu, H., Gao, J., Zhou, X., Zhu, R., Zhang, C., Bai, H., Abdullah, A.S., and Pan, H. (2017). Two confirmed cases of severe fever with thrombocytopenia syndrome with pneumonia: implication for a family cluster in East China. *BMC Infect Dis* **17**(1):537.
6. Jiang, X.L., Zhang, S., Jiang, M., Bi, Z.Q., Liang, M.F., Ding, S.J., Wang, S.W., Liu, J.Y., Zhou, S.Q., Zhang, X.M., Li, D.X., and Xu, A.Q. (2015). A cluster of person-to-person transmission cases caused by SFTS virus in Penglai, China. *Clin Microbiol Infect* **21**:274-279.
7. Liu, S., Chai, C., Wang, C., Amer, S., Lv, H., He, H., Sun, J., and Lin, J. (2014). Systematic review of severe fever with thrombocytopenia syndrome: virology, epidemiology, and clinical characteristics. *Rev Med Virol* **24**(2):90-102.
8. Zhang, Y.Z., He, Y.W., Dai, Y.A., Xiong, Y., Zheng, H., Zhou, D.J., Li, J., Sun, Q., Luo, X.L., Cheng, Y.L., Qin, X.C., Tian, J.H., Chen, X.P., Yu, B., Jin, D., Guo, W.P., Li, W., Wang, W., Peng, J.S., Zhang, G.B., Zhang, S., Chen, X.M., Wang, Y., Li, M.H., Li, Z., Lu, S., Ye, C., de Jong, M.D., and Xu, J. (2011). Hemorrhagic fever caused by a novel bunyavirus in China: pathogenesis and correlates of fatal outcome. *Clin Infect Dis* **54**(4):527-533.
9. Xu, B., Liu, L., Huang, X., Ma, H., Zhang, Y., Du, Y., Wang, P., Tang, X., Wang, H., Kang, K., Zhang, S., Zhao, G., Wu, W., Yang, Y., Chen, H., Mu, F., and Chen, W. (2011). Metagenomic analysis of fever, thrombocytopenia and leukopenia syndrome (FTLS) in Henan Province, China: discovery of a new bunyavirus. *PLoS Pathog* **7**:e1002369.
10. Liu, Q., He, B., Huang, S.Y., Wei, F., and Zhu, X.Q. (2014). Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* **14**(8):763-772.
11. Sun, J., Tang, Y., Ling, F., Chang, Y., Ye, X., Shi, W., Zhang, L., Chen, Z., Lin, H., Qiu, Z., Zhang, Y., Zhang, R., Mao, H., Chen, E., Lin, J., Jiang, J., Xia, S., and Gong, Z. (2015). Genetic Susceptibility Is One of the Determinants for Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus Infection and Fatal Outcome: An Epidemiological Investigation. *PLoS ONE* **10**(7): e0132968.
12. Liu, W., Lu, Q.B., Cui, N., Li, H., Wang, L.Y., Liu, K., Yang, Z.D., Wang, B.J., Wang, H.Y., Zhang, Y.Y., Zhuang, L., Hu, C.Y., Yuan, C., Fan, X.J., Wang, Z., Zhang, L., Zhang, X.A., Walker, D.H., and Cao, W.C. (2013). Case-fatality ratio and effectiveness of ribavirin therapy among hospitalized patients in China who had severe fever with thrombocytopenia syndrome. *Clin Infect Dis* **57**(9):1292-1299.
13. Luo, L.M., Zhao, L., Wen, H.L., Zhang, Z.T., Liu, J.W., Fang, L.Z., Xue, Z.F., Ma, D.Q., Zhang, X.S., Ding, S.J., Lei, X.Y., and Yu, X.J. (2015). Haemaphysalis longicornis Ticks as Reservoir and Vector of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus in China. *Emerg Infect Dis* **21**(10):1770-1776.
14. Correspondence (2011). A novel bunyavirus in China. *N Engl J Med* **365**:862-865.
15. Liu, Y., Li, Q., Wu, J., Wang, Y., Mei, L., Walker, D.H., Ren, J., Wang, Y., and Xu, X.J. (2011). Person-to-person transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus. *Vector Borne Zoonotic Dis* **12**(2):156-160.
16. Bao, C.J., Guo, X.L., Qi, X., Hu, J.L., Zhou, M.H., Varma, J.K., Cui, L.B., Yang, H.T., Jiao, Y.J., Klena, J.D., Li, L.X., Tao, W.Y., Li, X., Chen, Y., Zhu, Z., Xu, K., Shen, A.H., Wu, T., Peng, H.Y., Li, Z.F., Shan, J., Shi, Z.Y., and Wang, H. (2011) A family cluster of infections by a newly recognized bunyavirus in eastern China, 2007: further evidence of person-to-person transmission. *Clin Infect Dis* **53**:1208-1214.
17. Zhang, Y.Z., Zhou, D.J., Qin, X.C., Tian, J.H., Xiong, Y., Wang, J.B., Chen, X.P., Gao, D.Y., He, Y.W., Jin, D., Sun, Q., Guo, W.P., Wang, W., Yu, B., Li, J., Dai, Y.A., Li, W., Peng, J.S., Zhang, G.B., Zhang, S., Chen, X.M., Wang, Y., Li, M.H., Lu, X., Ye, C., de Jong, M., and

- Xu, J. (2011). The ecology, genetic diversity and phylogeny of Huaiyangshan virus in China. *J Virol* **86**(5):2864-2868.
18. TRBA (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462). <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/TRBA-462.html>